

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO GIAI ĐOẠN TẤN CÔNG

Trần Thị Liên Nhi¹, Bùi Ngọc Lan¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bạch cầu cấp dòng lympho (ALL) là bệnh ác tính thường gặp nhất ở trẻ em. Đáp ứng sớm và lui bệnh hoàn toàn dựa theo bệnh tồn dư tối thiểu (MRD) trong giai đoạn tấn công là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng.

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị ALL giai đoạn tấn công.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang trên 55 bệnh nhân (BN) ALL mới được điều trị tại khoa Ung bướu, Bệnh viện Nhi Trung ương từ 1/1/2014 đến 31/6/2015.

Kết quả: Tỷ lệ tử vong là 7,3%. Tỷ lệ lui bệnh không hoàn toàn là 1,8%. 31/38 bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn dựa theo MRD (81,6%). Lui bệnh hoàn toàn dựa theo tế bào học tủy xương đạt 92,7%. Lui bệnh hoàn toàn không liên quan tới các yếu tố tuổi, giới, bệnh nhân ngừng điều trị tạm thời và số lượng bạch cầu ban đầu < 50G/l. Tuy nhiên, có liên quan chặt chẽ giữa lui bệnh hoàn toàn và số lượng bạch cầu ban đầu < 10G/l. Tỷ lệ đáp ứng sớm dựa theo tủy xương và tế bào máu ngoại vi lần lượt là 81,6% và 94,5%.

Kết luận: Hóa trị liệu giai đoạn tấn công có hiệu quả với bệnh nhân ALL tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

Từ khóa: điều trị tấn công, MRD, lui bệnh hoàn toàn, đáp ứng sớm.

ABSTRACT

TO EVALUATE THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT IN INDUCTION PHASE OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Tran Thi Lien Nhi¹, Bui Ngoc Lan¹

Background: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common childhood cancer. Complete remission based on minimal residual disease (MRD) and early response after induction phase of chemotherapy are the important prognostic factors of this disease.

Objective: To evaluate effectiveness of treatment in induction phase of acute lymphoblastic leukemia (ALL).

Subject and Methods: 55 newly diagnosed ALL cases were treated at the Vietnam National Children's Hospital from 1/1/2014 to 31/6/2015. Descriptive study.

Result: Mortality was 7.3%. Proportion of incomplete remission was 1.8%. Complete remission (CR) based on MRD was observed in 31/38 patients (81.6%). Cytomorphological bone marrow based CR was 92.7%. There was no correlation between CR and age, gender, temporary cease of chemotherapy, and initial WBC < 50G/l. However, significant correlation was found between CR and initial WBC < 10 G/l. The proportions of early response based on bone marrow and peripheral blood were 81.6% and 94.5%, respectively. **Conclusion:** Induction phase of chemotherapy was effective for children with ALL at Vietnam National Children's Hospital.

Key words: Induction phase, MRD, complete remission and early response

¹ Khoa Ung bướu, Bệnh viện Nhi Trung ương

- Ngày nhận bài (received): 1/8/2016; Ngày phản biện (revised): 15/8/2016
- Ngày đăng bài (Accepted): 22/8/2016
- Người phản biện: Phạm Hoàng Hưng
- Người phản hồi (Corresponding author): Bùi Ngọc Lan
- Email: ngoclankhoi@yahoo.com; ĐT: 0904107323

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

ALL là bệnh ác tính thường gặp nhất ở trẻ em, chiếm một phần tư số ca ung thư ở trẻ em [1]. Hiệu quả điều trị giai đoạn tấn công là một trong các tiêu chuẩn để tiên lượng trong điều trị bệnh. Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn có thể đạt đến 95%. Các nghiên cứu trên thế giới đã dựa trên MRD – phương pháp có độ nhạy cao để đánh giá lui bệnh hoàn toàn. Ở Việt Nam, Bệnh viện Nhi Trung ương đã định lượng MRD bằng phương pháp flow cytometry (FCM) 3 màu để đánh giá tỷ lệ nguyên bào lympho (NBLP) tại tủy xương sau hóa trị liệu. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu “Đánh giá hiệu quả điều trị ALL giai đoạn tấn công”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

55 bệnh nhân mới được chẩn đoán ALL tại khoa Điều trị ALL nguy cơ thường dòng tiền B

Phác đồ CCG 1991, phối hợp các thuốc sau

DEX 6mg/m ² /ngày	Uống ngày 0-27
VCR 1,5mg/m ² /ngày (tối đa 2 mg)	Tiêm tĩnh mạch chậm ngày 0,7,14,21
E. Coli L-Asparaginase 6000UI/m ² /ngày x 9 lần	Tiêm bắp vào ngày thứ 2,4,6 trong tuần, từ ngày 3
MTX tiêm tủy sống: 1-1,99 tuổi: 8mg 2-2,99 tuổi: 10mg ≥ 3 tuổi: 12 mg	Tiêm tủy sống ngày 0, 7, 14*, 21*.

Phác đồ tăng cường (từ ngày 14-35)

VCR 1,5 mg/m ² , liều tối đa 2 mg – tiêm tĩnh mạch chậm ngày 14 và 21
DEX 6 mg/m ² /ngày – uống ngày 14 đến 27
DAUN 45mg/m ² /ngày, truyền liên tục trong 48 giờ, bắt đầu từ ngày 14, không muộn hơn ngày 21 (tổng liều 90mg/m ²)
MTX tiêm tủy sống liều như trên – ngày 21, 28* và 35*

* Chỉ áp dụng cho bệnh nhân được chẩn đoán có thâm nhiễm thần kinh trung ương

Điều trị ALL dòng B nguy cơ cao

VCR 1,5mg/m ² , liều tối đa 2 mg – tiêm tĩnh mạch ngày 0, 7, 14, 21
DEX 6mg/m ² - uống ngày 0-28 sau đó giảm dần liều trong 7 ngày
DAUN 25 mg/m ² - truyền tĩnh mạch chậm ngày 0,7, 14 và 21
Ecoli L-asparaginase 6000UI/m ² x 9 lần, tiêm bắp từ ngày 3 ± 1 (thứ 2, 4, 6)
MTX tiêm tủy sống, liều tùy tuổi – ngày 0, 7 và 28
Tủy đồ ngày 7, 14 (nếu có TX2 / TX3 ngày 7) và ngày 28

Ung bướu, Bệnh viện Nhi Trung ương từ 1/1/2014 đến 30/6/2015.

Tiêu chuẩn chẩn đoán ALL: dựa vào tiêu chuẩn của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ (NCI). Bệnh nhân có đủ 3 tiêu chuẩn sau thuộc nguy cơ thường:

- Tuổi từ 1- < 10 tuổi
- SLBC lúc nhập viện < 50 G/L
- NBLP không có bất thường di truyền không thuận lợi như t(9,22), t(4,11) chuyển đoạn cân bằng t(1,19) hoặc giảm bội thể (≤ 44 nhiễm sắc thể).

Bệnh nhân có ít nhất 1 tiêu chuẩn: tuổi <1 và ≥ 10 tuổi, hoặc SLBC ≥ 50 G/L hoặc có bất thường di truyền không thuận lợi thuộc nguy cơ cao.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

Hồi cứu, tiến cứu, mô tả cắt ngang

2.2.1. Phác đồ điều trị được sử dụng: phác đồ CCG 1991 (nguy cơ thường dòng tiền B), CCG 1961 (nguy cơ cao dòng tiền B), ANZCCSG STUDY VII (dòng T), có thay đổi một số chi tiết cho phù hợp với điều kiện của Việt Nam.

Sơ đồ điều trị tấn công ALL dòng T (ANZCCSR- STUDY VII)

							5 tuần
Ngày	1	8	15	22	29	36/1	
	M _i		M _i				
	VCR	VCR	VCR	VCR			
	Daun	Daun	Daun	Daun			
	L L L	L L L	L L L				
	ddddddd	ddddddd	ddddddd	ddddddd	ddddddd	ddddddd	

	Thuốc	Liều	Đ.dùng	Ngày
M _i	Methotrexate	Theo tuổi (tối đa 12 mg)	TTS	1/15
VCR	Vincristin	1,5 mg/m ² (tối đa 2 mg)	TTM	1/8/15/22
Daun	Daunorubicin	25 mg/m ² x 2 lần	Truyền TM	1/8/15/22
L	Ecoli L-asparinase	6000UI/m ² x 9	TB	Thứ 2, 4, 6
d	Dexamethasone	6 mg/m ²	Uống	1-28
d	Dexamethasone	Giảm liều	Uống	29-35

2.2.2. Tiêu chuẩn lui bệnh hoàn toàn:

- NBLP chiếm < 5% số lượng tế bào tủy trong tủy đồ ngày 28.
- MRD < 0,01% trong tủy đồ ngày 28 (ALL dòng B)
 - Trên lâm sàng không còn các biểu hiện của bệnh
 - Xét nghiệm máu ngoại vi không có NBLP
 - Các dòng tế bào máu hồi phục (số lượng BCĐNTT ≥ 1 G/L, số lượng tiểu cầu ≥ 100.000)
- Tiêu chuẩn không lui bệnh: các triệu chứng lâm sàng không thuyên giảm hoặc tăng lên, NBLP chiếm > 25% số lượng tế bào tủy trong tủy đồ ngày 28. ALL dòng B có MRD ≥ 0.01% trong

tủy đồ ngày 28.

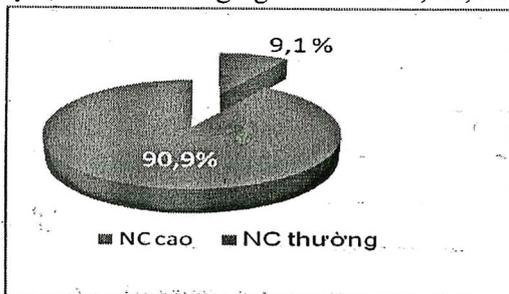
- Tiêu chuẩn lui bệnh không hoàn toàn : các triệu chứng lâm sàng thuyên giảm so với lúc vào viện, NBLP chiếm ≥ 5% số lượng tế bào tủy trong tủy đồ ngày 28
- Thời gian tử vong: tính từ khi bắt đầu điều trị đến khi tử vong
- Điều trị có đáp ứng sớm: không có NBLP trong máu ngoại vi sau 7 ngày điều trị đa hóa trị liệu hoặc NBLP chiếm < 5% số lượng tế bào tủy ngày 7/ ngày 14.

2.2.3.Xử lý số liệu: Bảng phần mềm SPSS 16.0

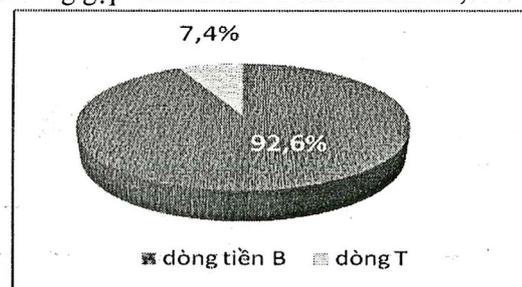
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Các thông số trước điều trị

Tỷ lệ nam: nữ trong nghiên cứu là 1,7:1, nhóm tuổi thường gặp nhất là từ 2-6 tuổi chiếm 72,7%.



Biểu đồ 1. Tỷ lệ các nhóm nguy cơ của ALL tại thời điểm nghiên cứu



Biểu đồ 2. Tỷ lệ các dòng miễn dịch tế bào của ALL tại thời điểm nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu chủ yếu thuộc nhóm nguy cơ thường (90,9%), dòng tiền B (92,6%).

3.2. Hiệu quả điều trị

Bảng 1. Hiệu quả điều trị sau giai đoạn tấn công

Thông số		Tổng số BN	Số BN	Tỷ lệ (%)
Lui bệnh hoàn toàn	Lâm sàng	55	52	94,5
	Tế bào học TX	55	51	92,7
	MRD	38	31	81,6
	Số lượng BCĐTT ≥ 1 G/l và số lượng tiểu cầu > 100 G/l	55	39	70,9
Không lui bệnh		55	1	1,8
Tử vong		55	4	7,3

Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn sau điều trị tấn công được đánh giá qua các chỉ số không có sự khác biệt thống kê ($p > 0,05$)

Bảng 2. Đáp ứng điều trị sớm

Thông số	Tổng số BN xét nghiệm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng sớm (dựa vào tỉ lệ NBLP tủy xương $< 5\%$ vào ngày 7/14 giai đoạn cảm ứng)	54	44	81,6
Đáp ứng sớm (không có NBLP trong máu ngoại vi ngày 7 giai đoạn Cảm ứng)	54	51	94,5

Tỷ lệ đáp ứng điều trị sớm dựa trên chỉ số NBLP tủy xương thấp hơn khi dựa trên chỉ số NBLP trong máu ngoại vi. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3. Mối liên quan giữa hiệu quả điều trị và một số yếu tố

Thông số	MRD < 0.01	MRD ≥ 0.01	p
Số lượng BC vào viện			
< 50 G/l	28	7	0,482
≥ 50 G/l	2	0	
< 10 G/l	22	2	0,039 OR = 6,8
≥ 10 G/l	8	5	
Giới tính			
Nam	17	5	0,359
Nữ	14	2	
Tạm ngừng điều trị			
Có	11	1	0,271
Không	20	6	
Tuổi			
≤ 1 tuổi	0	0	0,816
1-9,9 tuổi	30	7	
≥ 10 tuổi	1	0	

Tình trạng lui bệnh hoàn toàn đánh giá theo MRD liên quan chặt chẽ với số lượng BC ở mức < 10 G/l.

IV. BÀN LUẬN

Tỷ lệ nam/nữ trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn của SP Hunger (1,3/1). Tỷ lệ nhóm tuổi mắc cao nhất tương tự với tác giả trên. Bệnh nhân ALL nguy cơ cao thấp hơn so với nghiên cứu của BN Lan (25,8%), MJ. Borowitz (29,7%) [2], [6]. Tỷ lệ ALL dòng T (7,4%) cũng thấp hơn so với nghiên cứu của SP Hunger (15%).

Bệnh nhân tử vong gồm 1 bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao dòng tiền B và 3 bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ thường dòng tiền B, chiếm tỷ lệ 5,8% trong nhóm nguy cơ thường (3/50). So với nghiên cứu của BN Lan ở bệnh nhi ALL nguy cơ thường điều trị trước năm 2008, tỷ lệ tử vong của chúng tôi giảm đi một nửa (12,2%). Tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như trong nghiên cứu của CV Hà và cs (7,7%) [3] nhưng thấp hơn trong nghiên cứu của LT Phượng (13,4%) [4].

Các nghiên cứu của COG, tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn sau giai đoạn tấn công dựa trên tế bào học tủy xương là 99% ở nhóm nguy cơ cao, 99,9% ở nhóm nguy cơ thường và 98,3% ở cả hai nhóm [5]. Theo B.N Lan, C.V Hà và cs, tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn lần lượt chiếm 87,8% và 83,5%. Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn của chúng tôi cao hơn hai tác giả trên. Lý do có thể do bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là nhóm nguy cơ thường.

Dựa trên đánh giá MRD bằng FCM, tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn trong nghiên cứu của MJ. Borowitz

trên 1971 bệnh nhân, năm 2008 là cao nhất (92%) [6]. Trong nghiên cứu của C. Smith trên 389 bệnh nhân và CH. Pui trên 501 bệnh nhân, tỷ lệ này thấp hơn (74,5% và 78,9%) [7], [8]. Tỷ lệ lui bệnh dựa trên MRD bằng FCM của chúng tôi cũng tương tự với các tác giả trên ($p > 0,05$).

Tỷ lệ đáp ứng sớm tủy xương của M. Lauten là 61,5% [9]. Tỷ lệ còn bạch cầu non trong máu ngoại vi sau 7 ngày điều trị trong nghiên cứu của Rautonen là 14% [10]. Tỷ lệ đáp ứng sớm dựa trên BC non trong máu ngoại vi và tủy xương trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu khác có thể do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ thường.

Trong nghiên cứu của EC. Smith, tỷ lệ không lui bệnh ở nhóm ≥ 10 tuổi và SLBC $\geq 100G/l$ cao hơn nhóm còn lại. Nghiên cứu của chúng tôi thấy tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn liên quan chặt chẽ với số lượng BC ban đầu $< 10G/l$ ($p < 0,05$) nhưng không liên quan tới độ tuổi của bệnh nhân.

V. KẾT LUẬN

Hóa trị liệu giai đoạn tấn công có hiệu quả với bệnh nhân ALL tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn dựa theo MRD là 81,6%. Lui bệnh hoàn toàn có liên quan chặt chẽ với số lượng BC ban đầu $< 10G/l$ nhưng không liên quan tới tuổi, giới, tạm ngừng điều trị và số lượng BC ban đầu ở mức $\leq 50G/l$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Longo DL, Hunger SP, Mullighan CG (2015) Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *New England Journal of Medicine*; 373(16):1541-52.
2. Bùi Ngọc Lan. (2008) *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị bệnh loxêmi cấp dòng lympho nguy cơ không cao ở trẻ em*. Đại học Y Hà Nội, Luận án Tiến sĩ Y học, Hà Nội.
3. Châu Văn Hà và cộng sự. (2013) Kết quả điều trị Loxêmi cấp dòng lympho ở trẻ em (ALL) và những kinh nghiệm giảm tỷ lệ bỏ điều trị tại khoa Nhi Bệnh viện Trung ương Huế từ 2007 đến 2011. *Tạp chí Nhi khoa*; 6:16-25.
4. Lê Thị Phượng. (2005) *Khảo sát một số tác dụng phụ và độc tính do hóa trị liệu giai đoạn tấn công trên bệnh nhân loxêmi cấp dòng lympho tại Bệnh viện Nhi Trung ương*. Đại học Y Hà Nội, Luận văn Bác sĩ Nội trú, Hà Nội.
5. Schrappe M, Hunger SP, Pui C-H, et al.(2012) Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*; 366(15) : 1371-81.
6. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, et al. (2008) Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic

- leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood*; 111(12) : 5477-85.
7. Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, et al.(2000) Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*; 96(8) :2691-6.
 8. Pui C-H, Campana D, Pei D, et al.(2009) Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *New England Journal of Medicine*; 360(26) : 2730-41.
 9. Lauten M, Moricke A, Beier R, et al.(2012) Prediction of outcome by early bone marrow response in childhood acute lymphoblastic leukemia treated in the ALL-BFM 95 trial: differential effects in precursor B-cell and T-cell leukemia. *Haematologica*; 97(7) : 1048-56.
 10. Rautonen J, Hovi L, Siimes MA.(1988) Slow disappearance of peripheral blast cells: an independent risk factor indicating poor prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*; 71(4) : 989-91.